

О.В. Мурашко<sup>1</sup>, О.К.Кулага<sup>2</sup>, И.В. Горудко<sup>3</sup>, Д.В. Григорьева<sup>3</sup>, О.В. Бичан<sup>3</sup>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ У ЖЕНЩИН С КИСТОЗНЫМИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», г. Гомель,<sup>1</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,

УО «Белорусский государственный университет»<sup>3</sup>

Целью нашей работы явилось исследование у пациенток с кистозными доброкачественными опухолями яичников активности одного из ранних маркеров воспалительного процесса в организме человека – миелопероксидазы (МПО). В ходе работы было обследовано 92 женщины репродуктивного возраста, с клинико-anamnestическими данными о хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза в сочетании с фолликулярными кистами, кистами желтого тела, эндометриодными кистами и мультифолликулярными яичниками. Активность МПО определяли разработанным ранее спектрофотометрическим методом с использованием субстрата о-DA и специфического ингибитора МПО (гидразид 4-аминобензойной кислоты). При исследовании активности МПО мы наблюдали, достоверные различия в уровнях этого фермента у пациентов до и после проведенного комплексного противовоспалительного лечения. Это позволило сделать вывод о том, что уровни активности МПО плазмы крови являются маркером воспалительных процессов и могут применяться на этапе амбулаторной помощи для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** кистозные доброкачественные опухоли яичников, воспаление, миелопероксидаза, церулоплазмин

**O. V. Murashko, O.K. Kulaga, I. V. Gorudko, D. V. Grigoriev, O. V. Bichan**

## DETERMINATION OF ACTIVITY MIELOPEROXIDASIS AT WOMEN WITH CYSTIC OVARIAN TUMORS

The purpose of our work was research at patients with cystic ovarian tumors of activity of one of early markers of inflammatory process in a human body – mieloperoxidase (MPO) during work 92 women of reproductive age, with cliniko-anamnestichesky data on chronic inflammatory diseases of bodies of a small basin in combination with follicular cysts, cysts of a yellow body, endometrioidny cysts and multifollicular ovarii were surveyed. Activity of MPO determined by developed earlier spektrofotometrichesky method with use of a substratum of o-DA and the MPO specific inhibitor (hydrazide of 4-aminobenzoyny acid). At research of activity of MPO we observed, reliable distinctions in levels of this enzyme at patients before the carried-out complex anti-inflammatory treatment. It allowed to draw a conclusion that levels of activity of MPO of plasma of blood are a marker of inflammatory processes and can be applied at a stage of the out-patient help to specification of the diagnosis and definition of tactics of maintaining patients.

**Key words:** cystic ovarian tumors, inflammation, mieloperoxidase, ceruloplasmin

Опухоли и опухолевидные образования яичников являются часто встречающейся патологией, и составляют 19,0-25,0% среди всех опухолей женских половых органов [3,5]. Вопросы этиологии и патогенеза опухолей и опухолевидных образований яичников являются достаточно актуальными. Несмотря на многостороннюю изученность опухолей и опухолевидных образований яичников, некоторые проблемы остаются нерешенными. У 62,12% женщин с кистами и 33,11% с кистомами имеются в анамнезе острый или хронический сальпингоофориты, в том числе ассоциированные с урогенитальной инфекцией [2,4]. В связи с этим является целесообразным изучение роли воспаления при формировании опухолей яичников, выработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению пациенток репродуктивного возраста. Особенно важным является выявление хронических, подострых форм воспаления генитального тракта и их лечение на амбулаторном этапе. Актуальным при этом видится поиск биохимических маркеров, позволяющих выявлять воспаление при отсутствии клинических проявлений. В имеющейся научной литературе сведений о маркерах воспаления при опухолях и опухолевидных образованиях яичников представлено недостаточно. При этом следует отметить, что воспалительные заболевания ведут к нарушению овари-

ально-менструального цикла, бесплодию (40%), повышению частоты невынашивания (45%) и эктопической беременности (3%) [2,5]. Ежегодно регистрируются около 6 миллионов случаев заболевания опухолями яичников, 55% из них нуждаются в стационарном лечении, у 220 тысяч возникают гнойно-септические осложнения, требующие оперативного вмешательства, при этом 70% из них - в возрасте моложе 25 лет. Сложившаяся ситуация настоятельно требует внедрения в лечебную практику новых современных технологий, учитывающих особенности патогенеза КДОЯ, для уточнения диагноза и совершенствования методов лечения. Работ, посвященных изучению роли и прогностической значимости маркеров неспецифического воспаления у этой категории больных, недостаточно.

Целью нашей работы явилось исследование у пациенток с КДОЯ активности одного из ранних маркеров воспалительного процесса в организме человека – миелопероксидазы.

### Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 92 женщины (группа 1) репродуктивного возраста, с клинико-anamnestическими данными о хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ХВЗОТ) и длительностью заболевания от

1 месяца до 6 лет в сочетании с фолликулярными кистами, кистами желтого тела, эндометриодными кистами и мультифолликулярными яичниками. Возраст пациенток от 20 до 39 лет (медиана возраста составила 27,4 лет). Обследование и наблюдение проводилось на базе поликлиники ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». У пациенток выполнен забор крови для исследования уровня лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), церулоплазмينا (ЦП) и миелопероксидазы (МПО). Исследование церулоплазмينا и миелопероксидазы выполнено на базе кафедры биофизики Белорусского государственного университета. Концентрацию ЦП в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом по окислению парафенилендиамина.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Активность МПО определяли разработанным ранее спектрофотометрическим методом с использованием субстрата о-ДА и специфического ингибитора МПО (гидразид 4-аминобензойной кислоты), позволяющего исключить возможный вклад гем-содержащих пероксидаз (главным образом, гемоглобина) [1]. Те же исследования выполнены после лечения через 3-4 месяца у 64 пациенток (группа Ір). Они получали комплексное противовоспалительное лечение, включающее антибактериальную терапию, нитроимидазолы, ферментативные препараты, пробиотики и гепатопротекторы.

От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие. Результаты исследований проанализированы с применением статистической программы «Statistica 6.0». Учитывая характер распределения (оценивали тестом Колмогорова-Смирнова), в работе применяли параметрические методы. Результаты представлены в виде среднего с доверительным интервалом (95%ДИ). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в группах был использован t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми и результаты достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При гинекологическом осмотре и клиническом обследовании пациенток диагностированы следующие нозологические формы, являющиеся проявлением воспалительного процесса репродуктивной системы: хронический сальпингоофорит – 13 (14,1%) случаев, хронический сальпингоофорит с формированием гидросальпинксов – 2 (3,2%), подострый сальпингоофорит – 18 (19,5%), хронический цервицит – 9 (9,8%), эрозия шейки матки – 14 (15,2%), вульвовагинит – 5 (5,4%), дисбиоз влагалища – 2 (3,2%). У 19 (20,7%) пациенток имело место сочетание подострого сальпингоофорита с цервицитом, у 7 (7,6%) с вульвовагинитом, у 3 (3,3%) с дисбиозом влагалища. Анализ уровня лейкоцитов крови не показал достоверных различий в группах І и Ір. В группе І этот показатель имел следующие значения  $6,73 \pm 0,491 \times 10^9 / л$ . В группе Ір уровень составил  $6,4 \pm 0,296 \times 10^9 / л$ . Лейкоцитарная формула была в пределах нормы у всех пациенток, повышение значения палочкоядерных форм выявлено в единичных случаях. Белок острой фазы церулоплазмине не превысил референтных норм и не имел значимых различий у пациенток І и Ір группы. Лишь в единичных случаях имело место повышение данного белка до 61,5 мг%. Синтез церулоплазмине заметно стимулируется эстрогенами (беременность, терапия эстрогенами). Церулоплазмине относится к острофазным реактантам. Концентрация его в крови повышается во время воспаления, инфекции, травматических состояний — в результате активации транскрипции гена церулоплазмине  $\alpha$ -интерфероном и цитокинами. Уровень С-реактивного белка не имел значимых различий в группах І и Ір и составил соответственно в І группе  $2,33 \pm 0,4904$  и в группе Ір  $1,3 \pm 0,264$ . При анализе уровня СРБ выявле-

ны единичные случаи его превышения у 5 пациенток с поликистозными яичниками и нарушением жирового обмена. Исследование активности миелопероксидазы спектрофотометрическим методом дало нам следующие результаты: выполнен анализ 89 образцов сыворотки крови І и 35 образцов Ір группы. При исследовании активности МПО мы наблюдали, что данный показатель достоверно был увеличен в сыворотке крови пациентов І группы и снижался в группе Ір после проведения терапии ( $P < 0,05$ ). Миелопероксидаза (МПО) является одной из самых изученных эндогенных пероксидаз млекопитающих. Основной функцией МПО в организме является защита от внешней инфекции, однако при ряде условий она может вызывать повреждение собственных тканей организма в очагах воспаления [1]. Молекула МПО (М 150 кД) состоит из двух идентичных, соединенных между собой дисульфидной связью, димеров, каждый из которых содержит гликозилированную тяжелую б-субъединицу (57 кД) с ковалентно связанным гемом (протопорфирин ІХ с ионом железа в центре) и негликозилированную легкую в-субъединицу (12 кД) [1]. Данный фермент содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов (до 5% сухого веса клетки), а также в моноцитах и некоторых типах тканевых макрофагов. При наличии воспаления уровень свободной МПО в крови повышается. Будучи катионным белком, МПО может связываться с отрицательно-заряженной клеточной мембраной, в частности эндотелиальной, и при наличии субстрата может вызывать окислительные повреждения тканей организма в очагах воспаления [1]. В клинической практике активность МПО нейтрофилов служит маркером интенсивности воспалительных процессов, а также является перспективным диагностическим и прогностическим показателем при ряде заболеваний и патологических состояний. С другой стороны, снижение и исчезновение активности МПО сопровождается падением резистентности организма к инфекции, что является одним из ведущих факторов генерации патологического процесса [1].

При анализе клинической картины мы наблюдали отсутствие опухолевидных процессов в яичниках, что подтверждалось результатами специального гинекологического обследования и результатами УЗИ малого таза. Можно предположить, что опухолевидные ретенционные образования возникают на фоне воспаления в тканях и органах репродуктивной системы, а определение активности МПО является информативным для оценки наличия и даже интенсивности воспалительных процессов. Исследования других выше перечисленных показателей не явились информативными.

В клинической практике подострые и хронические формы воспаления репродуктивных органов, как правило, не сопровождаются изменениями в уровне лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови, в уровнях СРБ. Повышения СРБ и ЦП характерны для острых процессов. В настоящее время хорошо известны иммунохимические способы определения количества освобожденной лейкоцитами МПО, основанные на иммуноферментном методе анализа (ИФА). Эти способы основываются на количественном выявлении МПО с применением моноклональных антител к этому ферменту. Однако ИФА является дорогостоящим методом, требующим наличия иммуноферментного анализатора, который имеется не в каждой клинике, его осуществление требует выполнения большого числа подготовительных операций. Но главное, данный метод не позволяет оценить функциональную активность МПО. Представленный в работе способ позволяет быстро и реально определить активность МПО. Определение данного параметра может быть использовано в качестве маркера воспаления у пациентов, относящихся к группе риска по развитию опухолевидных образований яичников, а также даст возможность оптимизировать подходы к лечению у пациенток с наличием последних.

## Оригинальные научные публикации

### Выводы

1. Опухолевидные образования яичников у женщин могут являться свидетельством наличия подострого (либо латентного) течения воспалительного процесса репродуктивных органов.

2. Уровни активности миелопероксидазы плазмы крови являются маркером воспалительных процессов и могут применяться на этапе амбулаторной помощи для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациентов.

### Литература

1. Горудко, И.В., Черкалина О.С., Соколов А.В., Пулина М.О., Захарова Е.Т., Васильев В.Б., Черенкевич С.Н., Панасенко О.М. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в плазме крови человека // Биорг. химия. – 2009. – Т. 35, №5. – С. 1-11.

2. Кулага, О.К. Роль воспаления в формировании эндокринных расстройств в акушерстве и гинекологии/ О.К. Кулага, Ю.Е. Демидчик

// Репродуктивное здоровье: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии» Минск, 15-16 ноября 2012г./Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – №5 - 2012 – С.121-124.

3. Кулаков, В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: Трианда – X – 2005. – С.70-106.

4. Носенко, Е.Н. Некоторые вопросы классификации, эпидемиологии и патогенеза доброкачественных кистозных образований у девочек-подростков и женщин активного репродуктивного возраста / Е.Н. Носенко // Новости медицины и фармации. Гинекология. Доброкачественные образования. – 2008 (тематический номер). – С. 253

5. Шабрина, О.В., Соломатин Д.В., Братчикова О.В. Факторы риска возникновения яичниковых образований // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск. – 2008. – №3 (62). – С. 70-71.

Поступила 11.10.2013 г.